

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑲ Anmeldenummer: 85104057.6

⑥ Int. Cl.⁴: **A 61 K 9/22**
A 61 K 37/24

⑳ Anmeldetag: 03.04.85

③① Priorität: 11.04.84 DE 3413608

④① Veröffentlichungstag der Anmeldung:
16.10.85 Patentblatt 85/42

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Postfach 80 03 20
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

⑦② Erfinder: **Sandow, Jürgen Kurt, Dr.**
Am Haldeplacken 22
D-6240 Königstein/Taunus(DE)

⑦③ Erfinder: **Seidel, Heinz-Rüdiger, Dr.**
Im Kirschenfeld 15
D-6370 Oberursel(DE)

⑧④ Implantierbare Zubereitungen von regulatorischen Peptiden mit gesteuerter Freisetzung und Verfahren zur ihrer Herstellung.

⑧⑦ Implantierbare Zubereitungen von regulatorischen Peptiden mit gesteuerter Wirkstoff-Freigabe, enthaltend als Trägerstoff Zein sowie Verfahren zur Herstellung solcher Implantate werden beschrieben.

EP 0 158 277 A2

Implantierbare Zubereitungen von regulatorischen Peptiden
mit gesteuerter Freisetzung und Verfahren zu ihrer Her-
stellung

Die Erfindung betrifft implantierbare Zubereitungen von
regulatorischen Peptiden mit gesteuerter Wirkstoff-
Freigabe, welche als biologisch abbaubaren Trägerstoff
Zein enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung solcher
5 Implantate.

Implantate dienen der lang anhaltenden gesteuerten Frei-
setzung von Wirkstoffen zur Erzielung konstanter Blut-
spiegel. Der Wirkstoff ist dabei in eine Matrix aus
10 natürlichen oder synthetischen Polymeren eingebettet. Er
kann gelöst oder fein verteilt darin vorliegen. Seine
Freisetzung erfolgt durch Diffusion, durch Erosion oder
durch beide Prozesse gleichzeitig. Die Erosion spielt
dann eine Rolle, wenn der Trägerstoff biologisch abbaubar
15 ist. Bekannte zur Implantation geeignete polymere Träger-
stoffe sind z.B. Siliconpolymere und Ethylen-Vinylacetat-
Copolymere. Während Implantate aus diesen Kunststoffen
nach Freisetzung des Wirkstoffs chirurgisch wieder ent-
fernt werden müssen, entfällt diese Maßnahme bei biolo-
20 gisch abbaubaren Polymeren. Derartige biodegradable
Polymere stellen z.B. Polymilchsäure und Copolymere aus
Milchsäure und Glykolsäure oder Polyalkyl-2-cyanacrylate
dar. Biologisch abbaubar ist ferner die aus Bakterien ge-
wonnene Poly-3-hydroxybuttersäure. Natürlichen Ursprungs
25 und ebenfalls biodegradabel sind Gelatine und Albumin,
die durch Hitzebehandlung oder chemische Vernetzung ge-
härtet werden müssen.

Die genannten Implantatmaterialien, die für ein
30 parenterale Verabreichung verwendbar sein sollen, sind
nicht als ideal zu bezeichnen:

Si können unverträglich Nebenprodukte beim Abbau im Körper bilden; es kann z.B. im Fall der Polybutyl-2-cyanacrylate beim Abbau Butanol entstehen. Bei synthetischen Polymeren ist mit Beimengungen von Polymerisationskatalysator-Rückständen zu rechnen. Aus Implantaten auf Basis von Gelatine wird der Wirkstoff meist zu schnell abgegeben. Zu lange Freisetzungzeiten ergeben sich u.U. bei Anwendung von Poly-3-hydroxybuttersäure. Bei nicht biologisch abbaubaren Materialien ist eine nachträgliche chirurgische Entfernung des Implantats erforderlich.

Es wurde nun gefunden, daß sich Zein als Trägerstoff für Implantate enthaltend Peptide als Wirkstoff eignet.

Zein ist ein pflanzlicher Eiweißstoff und wird aus Mais gewonnen. Von Vorteil ist, daß seine biologische Abbaubarkeit im Bereich von einigen Wochen liegt. Es ist ein Naturprodukt, das gut zugänglich, leicht erhältlich und relativ preiswert ist. Zein gehört zu den Prolaminen, welche physiologisch unbedenkliche Substanzen sind. Alkoholische Zein-Lösungen zur parenteralen Applikation wurden bereits beschrieben (deutsche Patentschrift 28 03 869). Diese Lösungen enthalten zusätzlich ein Öl. Die Herstellung ist aufwendig, die Stabilität der erhaltenen Emulsionen ist nicht unbedingt gewährleistet.

Die Erfindung betrifft daher Implantate enthaltend regulatorische Peptide als Wirkstoffe und Zein als biologisch abbaubaren Trägerstoff.

In den vorstehenden und nachfolgenden Ausführungen steht "Peptide" für regulatorische Peptide, deren Analoga sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Sie sind natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Ursprungs.

Unter Implantaten oder implantierbaren Zubereitungen wer-

den feste Depotarzneiformen verstanden, wobei jeder einzelne Formkörper eine einzelne, für sich implantierbar Arzneiform, wie z.B. eine Tablette, darstellt, im Gegensatz zur Sammelarzneiform (z.B. Vereinigung von
5 vielen Mikrokapseln für Insektionszwecke).

Regulatorische Peptide, auch als Peptidhormone bezeichnet, sind physiologisch wirksame endogene Peptide. Sie sind z.B. in Wasser und niedermolekularen Alkoholen gut
10 löslich. Als Vertreter, die die erfindungsgemäßen Implantate enthalten können, seien genannt Oxytocin, Vasopressin, Adrenocorticotropes Hormon, Prolactin, Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon (LH-RH), Insulin, Glucagon, Gastrin, Sekretin und Somatostatin.

15 Von besonderer Bedeutung sind die LH-RH-Analoga, wie z.B. das Buserelinacetat, die bei kontinuierlicher Verabreichung durch Blockade der Hypophyse zu einer stark verringerten Ausschüttung der gonadotropen Hormone führen
20 und damit zu einer Hemmung der Sekretion von Östradiol und Testosteron. Diese Wirkungen lassen sich zur Behandlung des Mammacarcinoms, der Endometriose, des Prostatacarcinoms und der Pubertas praecox nutzen.

25 Die zur Implantation bestimmte Zubereitung besteht aus einer Zein-Matrix, in der die Peptide eingebettet sind. Ihre Freisetzung erfolgt durch Diffusion und Erosion. Eine Steuerung der Freisetzung ist einmal durch den Anteil an Peptid in dem Implantat möglich. Das Verhältnis
30 Wirkstoff zu Zein beträgt vorzugsweise 1 : 10 bis 1 : 1000, insbesondere 1 : 10 bis 1 : 100.

Durch Zusatz hydrophiler Stoffe läßt sich die Freigabe beschleunigen. Umgekehrt läßt sich die Freigabe ver-
35 längern, indem die Implantate mit einem die Freisetzung verzögerndem Überzug versehen werden.

5 Di peptidhaltigen Zein-Implantate können also noch weiter Stoff enthalten. Als hydrophil Zusatz eignen sich z.B. Zucker wie Milchzucker, Polyalkohol wie z.B. Mannit, Aminosäuren wie Glykokoll und Proteine wie beispielsweise Gelatine.

10 Als Filmbildner für eine Retardhülle kommen vor allem das Zein selbst als biologisch abbaubarer Stoff in Frage, weiterhin andere biodegradable Polymere wie Polymilch-
15 säure, Copolymere der Milch- und Glykolsäure und Poly-3-hydroxybuttersäure. Daneben lassen sich auch nicht abbaubare Polymere wie Ethylcellulose oder Poly(meth-)acrylsäurederivat verwenden, wobei dann allerdings eine Reoperation des Implantats erforderlich ist. Als Filmbildner ist Zein bevorzugt.

20 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von implantierbaren Zubereitungen aus Zein zur gesteuerten Freisetzung von Peptiden.

Das Verfahren zur Herstellung der Implantate ist dadurch gekennzeichnet, daß man Peptide und Zein innig vermischt und, gegebenenfalls nach Granulation, zu Formkörpern verpreßt.

25

Die Preßlinge können ganz unterschiedliche Formen besitzen wie Tabletten, Dragees, Oblongtabletten oder Pellets. Vor dem Verpressen können hydrophile Stoffe zugemischt werden. Die Preßlinge können mit einem Filmbildner überzogen werden.

30

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens besteht darin, Zein und Peptid in einem Gemisch aus Wasser und einem (C_2-C_4)-Alkohol, vorzugsweise einem Äthanol-
35 Wasser-Gemisch zu lösen, in diese Lösung gegebenenfalls

hydrophil Zusätze zu lösen oder zu suspendieren, und die Lösung bzw. Suspension zu sprühtrocknen. Das sprühgetrocknete Material wird verpreßt. Wenn gewünscht, werden die Preßlinge durch Filmlackierung mit einem Überzug versehen. Die hydrophilen Stoffe können auch nach der Sprühtrocknung zugesetzt werden.

Die geschilderten Maßnahmen erlauben Implantate mit verschiedener Lebensdauer, d.h. mit unterschiedlichen Freisetzungszeiträumen entsprechend der therapeutischen Notwendigkeit herzustellen.

Für die Behandlung der Patienten ist es wichtig, daß die Peptide aus der implantierbaren Zubereitung gleichmäßig über mehrere Wochen freigegeben werden. Mit der erfindungsgemäßen Zubereitung mit Zein gelingt es, die Wirkstoff-Freigabe in gewünschter Weise zu kontrollieren.

Die Freigabe des Peptids aus einem erfindungsgemäßen Implantat erfolgt innerhalb eines überschaubaren Zeitraums, so daß auch eine Kontrolle der Patienten durch den Arzt leichter möglich ist. Gewünschtenfalls kann sich an eine Behandlung mit einem erfindungsgemäßen, relativ kurz wirksamen Implantat die Behandlung mit einem lang-

wirksamen anschließen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

10 g Zein und 11,5 mg Buserelinacetat (Gehalt an Base 87 %) wurden in einer Mischung aus 140 ml Ethanol und 60 ml Wasser gelöst und sprühgetrocknet. Man erhielt ein gelbliches Pulver, das zu 50 mg schweren Tabletten mit einem Gehalt an 50 µg Buserelin verpreßt wurde.

Beispiel 2

4,5 g Zein und 5,75 mg Buserelinacetat (Gehalt an Base
87 %) wurden in einer Mischung aus 70 ml Ethanol und
5 30 ml Wasser gelöst und sprühgetrocknet. Man erhielt ein
gelbliches Pulver, das mit 500 mg Milchzucker gemischt
wurde. Die Mischung wird zu 50 mg schweren Tabletten mit
einem Gehalt von 50 µg Buserelin verpreßt.

10 Beispiel 3

1,431 g Zein und 69 mg Buserelinacetat (Gehalt an Base
87 %) wurden in einer Mischung aus 70 ml Ethanol und
30 ml Wasser gelöst und sprühgetrocknet. Man erhielt ein
15 gelbliches Pulver, das zu 50 mg schweren drageeförmigen
Kernen mit einem Gehalt von 2 µg Buserelin verpreßt
wurde. Aus technischen Gründen wurden diese Kerne gemein-
sam mit 900 g Placebokernen z.B. aus Milchzucker durch
Besprühen mit 750 g einer Lösung von 100 g Zein in 900 g
20 70% Ethanol filmlackiert. Anschließend wurden die Buserelin-
enthaltenden Filmtabletten ausgelesen. Die Überzugsmenge
betrug ca. 3 mg pro filmlackiertem Zein-Wirkstoff-
Kern.

25 Beispiel 4

Daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine lang an-
haltende gleichmäßige Freisetzung bewirken, wurde an den
gemäß Beispiel 1 hergestellten Buserelin-Zein-Implantaten
30 sowohl in vitro als auch in vivo beobachtet.

In vitro-Freisetzung (1 ml physiologische Kochsalzlösung,
Raumtemperatur, täglicher Mediumwechsel): Nach einem
hohen Freisetzungstoß zu Beginn (innerhalb der ersten
35 2-3 Tage) verlief die Freisetzung bis zum 27. Tag ge-
messen, relativ konstant. Die mittlere Freisetzungsrate
betrug durchschnittlich 243 ng/Tag.

- 5 In vivo-Freisetzung (nach Implantation in das Subcutangewebe bei Ratten, Messung der Buserelin-Exkretion in den Urin durch RIA): Es stellte sich ein ziemlich gleichbleibender Spiegel von 100 ng-300 ng/Tag ein. Unter der Annahme, daß 30 % der täglich freigesetzten Buserelinmenge in dem Urin ausgeschieden wurden, wie dies bei Dauerinfusionen zu beobachten ist, ergab sich eine in vivo-Freisetzungsrate von durchschnittlich 567 ng/Tag.
-

PATENTANSPRÜCHE:

- 5 1. Implantierbare Zubereitung mit gesteuerter Wirkstoff-Freigabe, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein regulatorisches Peptid, eines seiner Analoga oder eines seiner physiologisch verträglichen Salze als Wirkstoff und Zein als Trägerstoff enthält.
- 10 2. Implantierbare Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen hydrophilen, pharmakologisch verträglichen Zusatzstoff enthält.
- 15 3. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es einen die Wirkstoff-Freigabe verzögernden Film aufweist.
- 20 4. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es einen die Freigabe verzögernden Zein-Filmüberzug aufweist.
5. Implantat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Buserelin oder ein physiologisch verträgliches Buserelin-Salz als Wirkstoff enthält.
- 25 6. Verfahren zur Herstellung einer implantierbaren Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff und Zein innig vermischt und die Mischung, gegebenenfalls nach vorheriger Granulation, zu Formkörpern verpreßt.
- 30 7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Zein und Wirkstoff in einem Gemisch aus Wasser und einem (C₂-C₄)-Alkohol, vorzugsweise aus Wasser und Ethanol löst und sprühtrocknet und zu Formlingen verpreßt.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß man entweder der Lösung oder dem sprühgetrockneten
Material hydrophile Stoffe zusetzt.
- 5 9. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß man die Formkörper mit einem Zein-Film überzieht.
-

Patentansprüche für ÖsterreichHOE 84/F 083

1. Verfahren zur Herstellung einer implantierbaren Zubereitung mit gesteuerter Wirkstoff-Freigabe, dadurch gekennzeichnet, daß man ein regulatorisches Peptid, eines seiner Analoga oder eines seiner physiologisch
5 verträglichen Salze (Wirkstoff) und Zein (Trägerstoff) innig vermischt und die Mischung, gegebenenfalls nach vorheriger Granulation, zu Formkörpern verpreßt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
10 daß man Zein und Wirkstoff in einem Gemisch aus Wasser und einem (C₂-C₄)-Alkohol, vorzugsweise aus Wasser und Ethanol, löst und sprühtrocknet und zu Formlingen verpreßt.
- 15 3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder der Lösung oder dem sprühgetrockneten Material hydrophile, pharmakologisch verträgliche Stoffe zusetzt.
- 20 4. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Formkörper mit einem die Freigabe verzögernden Film, vorzugsweise einem Zein-Film, überzieht.
- 25 5. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Buserelin oder ein physiologische verträgliches Buserelin-Salz einsetzt.